

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

| | | |
|---|---|---|
| (51) Internationale Patentklassifikation ⁶: A61K 9/70, A61L 15/38, 15/44 | A1 | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/23488 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. August 1996 (08.08.96) |
| (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/00295 (22) Internationales Anmeldedatum: 25. Januar 1996 (25.01.96) (30) Prioritätsdaten: 195 03 336.1 2. Februar 1995 (02.02.95) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH [DE/DE]; Ir- licher Strasse 55, D-56567 Neuwied (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ROREGER, Michael [DE/DE]; Pestalozzistrasse 38, D-56567 Neuwied (DE). (74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter, Sperlingsweg 32, D-50389 Wesseling (DE). | (81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, SI, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen</i> <i>Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen</i> <i>eintreffen.</i> | |
| (54) Title: MEDICAMENT FORM FOR THE DELIVERY OF ACTIVE SUBSTANCES TO WOUNDS (54) Bezeichnung: ARZNEIFORM ZUR ABGABE VON WIRKSTOFFEN AN WUNDEN (57) Abstract The invention concerns a medicament form for the delivery of active substances to wounds. The medicament form is characterized in that it is designed so as to be coherent, flat and, in terms of its surface area extension, the same size as or smaller than the area of the wound to be supplied. The medicament form contains a specific amount of homogeneously distributed active substance. (57) Zusammenfassung Eine Arzneiform zur Abgabe von Wirkstoffen an Wunden ist dadurch gekennzeichnet, daß diese kohärent, flächenförmig und in ihrer flächenmäßigen Ausdehnung gleich oder kleiner als die zu versorgende Wundfläche ausgelegt ist und Wirkstoff in definierter Menge in homogen verteilter Form enthält. | | |

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | |
|----|--------------------------------|----|-----------------------------------|----|--------------------------------|
| AM | Armenien | GB | Vereinigtes Königreich | MX | Mexiko |
| AT | Österreich | GE | Georgien | NE | Niger |
| AU | Australien | GN | Guinea | NL | Niederlande |
| BB | Barbados | GR | Griechenland | NO | Norwegen |
| BE | Belgien | HU | Ungarn | NZ | Neuseeland |
| BF | Burkina Faso | IE | Irland | PL | Polen |
| BG | Bulgarien | IT | Italien | PT | Portugal |
| BJ | Benin | JP | Japan | RO | Rumänien |
| BR | Brasilien | KE | Kenya | RU | Russische Föderation |
| BY | Belarus | KG | Kirgisistan | SD | Sudan |
| CA | Kanada | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | SE | Schweden |
| CF | Zentrale Afrikanische Republik | KR | Republik Korea | SG | Singapur |
| CG | Kongo | KZ | Kasachstan | SI | Slowenien |
| CH | Schweiz | LI | Liechtenstein | SK | Slowakei |
| CI | Côte d'Ivoire | LK | Sri Lanka | SN | Senegal |
| CM | Kamerun | LR | Liberia | SZ | Swasiland |
| CN | China | LK | Litauen | TD | Tschad |
| CS | Tschechoslowakei | LU | Luxemburg | TG | Togo |
| CZ | Tschechische Republik | LV | Lettland | TJ | Tadschikistan |
| DE | Deutschland | MC | Monaco | TT | Trinidad und Tobago |
| DK | Dänemark | MD | Republik Moldau | UA | Ukraine |
| EE | Estland | MG | Madagaskar | UG | Uganda |
| ES | Spanien | ML | Mali | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| FI | Finnland | MN | Mongolei | UZ | Usbekistan |
| FR | Frankreich | MR | Mauretanien | VN | Vietnam |
| GA | Gabon | MW | Malawi | | |

Arzneiform zur Abgabe von Wirkstoffen an Wunden

B E S C H R E I B U N G

In der Wundbehandlung müssen Wirkstoffe, die mit der Wundoberfläche bzw. dem Wundgrund in direkten Kontakt kommen sollen oder müssen, mittels Arzneiformen verabreicht werden, die aufgrund ihrer Konsistenz auch auf sehr unebene Oberflächen lückenlos aufgebracht werden können. Dies geschieht üblicherweise mit Hilfe von Lösungen, Pulvern, Pudern, Sprays, halbfesten Zubereitungen wie Salben, Cremes und Gelen. Die Nachteile dieser Arzneiformen werden insbesondere dann deutlich, wenn hochwirksame Substanzen in geringer Menge exakt und reproduzierbar dosiert werden müssen, oder wenn für die Therapie eine kontrollierte Freisetzung aus der Arzneiform zur Aufrechterhaltung einer gleichmäßigen Wirkstoffkonzentration in der Wunde über einen bestimmten Zeitraum hinweg wünschenswert ist.

Wundauflagen, die aufgrund ihres Aufbaus und ihrer Struktur mit Wirkstoffen beladen werden und diese verzögert oder kontrolliert freisetzen, sind beispielsweise in der US 5,098,417, in der EP 49 177 oder in der DE-AS 11 90 608 beschrieben. Diese Wundauflagen weisen den Nachteil auf, daß sie insbesondere bei tiefen Wunden nicht mit dem Wundgrund in Kontakt kommen. Die Funktionsfähigkeit solcher Wundauflagen ist zudem in starkem Maße von der Interaktion mit Wundflüssigkeit abhängig, da die Freisetzung nur durch Diffusion des Wirkstoffs an der Grenzfläche zwischen Wundauflage und Wundflüssigkeit oder durch Erosion des Wirkstoffs aus der Wundauflage nach Flüssigkeitsaufnahme und Quellung des Trägermaterials erfolgen kann. Da die Flüssigkeitsverhältnisse in Wunden individuell sowie in Abhängigkeit von Wundtyp und Phase der Wundheilung stark schwanken, können

- 2 -

vergleichbare und reproduzierbare Freisetzungskinetiken mit solchen Wundauflagen in vivo nicht erreicht werden.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Arzneiform anzugeben, die einerseits eine genaue und reproduzierbare Wirkstoffdosierung sowie eine verlässliche Steuerung der Wirkstofffreisetzung ermöglicht, und die andererseits entsprechend den eingangs genannten traditionellen Arzneiformen auch bei tiefen Wunden an unebene Wundflächen anpaßbar und in Kontakt zu diesen bringbar ist.

Überraschenderweise wurde die Lösung in einer verformbaren, flächenförmigen, wirkstoffabgebenden Arzneiform gefunden, die kohärent ist und in ihrer flächenförmigen Ausdehnung gleich oder kleiner als die zu versorgende Wundfläche ausgelegt ist und die Wirkstoff in definierten Mengen in homogen verteilter Form enthält.

Weitere Ausgestaltungen der Arzneiform sind entsprechend den Merkmalen der Unteransprüche vorgesehen.

Herkömmliche verformbare, wirkstoffabgebende Arzneiformen, die nach Applikation in die Wunde flächenförmige Strukturen ausbilden, wie beispielsweise Gele, Salben, Cremes oder auch flüssige Mehrkomponentensysteme, die nach dem Zusammengeben in der Wunde unter Verfestigung miteinander reagieren, gehören nach der Fachterminologie zu den sogenannten Mehrfachdosen-Arzneiformen. Das bedeutet, daß in einem Behältnis eine Menge der Arzneiform enthalten ist, die für eine Vielzahl von Anwendungen mit entsprechenden Dosisvorgängen vorgesehen ist. Die Dosierung selbst erfolgt individuell durch den Anwender. Aussagen über die dosierte Wirkstoffmenge kann der Anwender nur machen, wenn er die jeweilige Dosis vor Anwendung wiegt. Bei wiederholter Anwendung wäre die reproduzierbare Applikation einer gleichbleibenden Wirkstoffmenge nur mit Hilfe eines vorgeschalteten Wägevorgangs möglich. Diese individuell variable Dosierung ist nur

möglich aufgrund der geringen Kohärenz und leichten Abteilbarkeit dieser Arzneiformen. Andererseits bietet die geringe Kohärenz den Vorteil, daß die Arzneiform, wie erwähnt, beliebig verformbar ist und an unebene Oberflächen angepaßt werden kann.

Demgegenüber ist die erfindungsgemäße Arzneiform eine Einmaldosen-Arzneiform, die, ähnlich wie Tabletten oder Kapseln, kohärent und vorgeformt ist und eine definierte Wirkstoffdosis für eine Anwendung in homogen verteilter Form enthält. Das hat den Vorteil, daß beliebig oft und reproduzierbar eine vorbestimmte Wirkstoffmenge appliziert werden kann. Unter Kohärenz wird in diesem Zusammenhang eine Festigkeit und ein innerer Zusammenhalt der Arzneiform verstanden, die, im Gegensatz zu den dargestellten herkömmlichen Arzneiformen, eine Handhabung durch den Anwender ermöglicht, bei der die vorgegebene Arzneiformmenge und damit die gegebene Wirkstoffmenge durch die Handhabung selbst nicht automatisch bestimmt, verändert oder beeinflußt wird.

Die erfindungsgemäße Arzneiform unterscheidet sich von anderen Einmaldosen-Arzneiformen, wie beispielsweise Tabletten oder Kapseln, dadurch, daß sie zwar einerseits die zur Handhabung notwendige Kohärenz aufweist, andererseits aber flexibel und verformbar ist, so daß sie nach Einbringen in die Wunde an die Unebenheiten des Wundgrunds angepaßt und in Kontakt mit diesem gebracht werden kann. Voraussetzung dafür ist, daß die flächenförmige Ausdehnung der Arzneiform kleiner oder maximal gleich der zu versorgenden Wundfläche ist. Ähnlich wie bei den genannten festen Arzneiformen wird die Homogenität der Wirkstoffverteilung dadurch erreicht, daß zunächst eine Gesamtmasse aus den Hilfsstoffkomponenten hergestellt wird, in der Wirkstoff homogen verteilt wird. Aus einer solchen Masse wird üblicherweise im Zuge des Arzneiformungsprozesses eine Vielzahl abgeteilter Arzneiformen von gleicher Gestalt und gleichem Gewicht hergestellt, die

- 4 -

dementsprechend alle den gleichen Wirkstoffgehalt aufweisen. Typischerweise findet im Zuge der Arzneiformung durch physikalische Mittel, z. B. Ausübung von Druck, oder chemische Reaktionen eine Verfestigung statt, die der abgeteilten, einzelnen Arzneiform ihre Kohärenz verleiht.

Zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Arzneiform wird zunächst eine niedrigviskose, fließfähige Masse, z. B. eine Lösung, eine Dispersion oder eine Schmelze, die Wirkstoff in homogen verteilter Form enthält, hergestellt. Diese Masse wird dann nach dem Fachmann bekannten Verfahren auf ein flächiges Substrat beschichtet. Im Gegensatz zu den genannten festen Arzneiformen findet bei der Herstellung einer erfindungsgemäßen Arzneiform der Verfestigungsvorgang, der der einzelnen, abgeteilten Arzneiform ihre Kohärenz verleiht, nicht während des Arzneiformungs- und -abteilungsvorgangs statt, sondern vorher. Die Verfestigung erfolgt nach der Beschichtung auf ein flächiges Substrat durch Entzug des Lösungs- oder Dispersionsmediums mittels Trocknung bzw. durch Abkühlung, falls aus der Schmelze beschichtet wird. Der dabei stattfindende Aufbau kohäsiver Kräfte hängt in Art und Stärke von der Hilfsstoffzusammensetzung ab. Es resultiert ein breites, folienförmiges Endlosband mit einer durch die Beschichtung vorgegebenen Dicke. Limitierender Faktor für die Dicke des Bands ist bei einer gegebenen Formulierung die Forderung nach Flexibilität und Verformbarkeit der einzelnen, abgeteilten Arzneiform zur Anpassung an den Wundgrund nach Einbringen in eine Wunde. Die Abteilung einzelner Arzneiformen mit vorgegebener Fläche erfolgt aus dem Endlosband nach bekannten Verfahren, wie z. B. Stanzen und Schneiden. Da die Beschichtung mit einer Masse, die Wirkstoff in homogen verteilter Form enthält, und unter Einhaltung eines konstanten Beschichtungsgewichts durchgeführt wird, enthalten alle einzeln abgeteilten Arzneiformen die gleiche Wirkstoffmenge in homogener Verteilung. Dadurch

wird dem Anwender eine exakte und reproduzierbare Dosierung ermöglicht.

Da Wirkstoffgehalt pro Flächeneinheit und Fläche selbst durch das Herstellverfahren in breitem Rahmen stufenlos variiert werden können, bietet die erfindungsgemäße Arzneiform die Möglichkeit, auch sehr geringe Wirkstoffmengen exakt und zuverlässig zu dosieren.

Darüber hinaus kann der Anwender eine an der jeweiligen Problemstellung und den Therapieerfordernissen orientierte Wirkstoffdosierung vornehmen. So kann der Anwender beispielsweise mehrere Arzneiformen gleichzeitig in die Wunde einbringen und nebeneinander auf den Wundgrund applizieren. Der Anwender kann aus einer Arzneiform gegebener Fläche aber auch kleine Stücke abteilen, wenn z.B. die zu behandelnde Wundfläche kleiner als die flächenmäßige Ausdehnung der Arzneiform ist, oder wenn die durch die Fläche gegebene Wirkstoffdosis der Arzneiform für eine spezielle Behandlung zu hoch ist. So kann die erfindungsgemäße Arzneiform dem Anwender beispielsweise zur Verfügung gestellt werden in Verbindung mit einem inerten flächenförmigen Substrat, von dem die Arzneiform sich leicht abheben läßt, wie beispielsweise einer silikonisierten Folie, wobei diese eine Einteilung in cm-Maßstab aufweisen kann. Da die Flächenbeladung der Arzneiform mit Wirkstoff bekannt ist, kann der Anwender aus einer blattförmigen oder aufgerollten, bandförmigen Arzneiform die Fläche und damit die Wirkstoffmenge aus- bzw. abschneiden, die er aus therapeutischer Sicht für notwendig erachtet.

In jedem Fall wird erreicht, daß die flächenförmige Ausdehnung der Arzneiform kleiner oder maximal gleich der zu versorgenden Wundfläche ist. Dadurch wird die Applikation an den Wundgrund ermöglicht und sichergestellt, daß die applizierte Wirkstoffmenge in der Wunde freigesetzt wird. Bei wundrandüberlappender Applikation würde nur der in die Wunde reichende Teil der Arzneiform Wirkstoff freisetzen, wo-

- 6 -

durch der Vorteil der exakten Dosierung zunichte gemacht würde.

Wirkstoffe, die in den erfindungsgemäßen Arzneiformen in Wunden zur Verwendung kommen, sind vorzugsweise blutstillende Wirkstoffe, wundreinigende Wirkstoffe wie z. B. Enzyme, Antiseptika, Desinfizientia und Antibiotika sowie wundheilungsfördernde Wirkstoffe, durch die die Granulation angeregt, die Gefäßneubildung induziert oder die Epithelisierung gefördert wird. Unter den wundheilungsfördernden Wirkstoffen gewinnen biologisch aktive Peptide und Proteine, die bereits in sehr geringer Konzentration hohe Aktivitäten entfalten, und zum großen Teil mittels rekombinanter Technologien hergestellt werden, zunehmend an Bedeutung. Zu diesen Substanzen, für die die erfindungsgemäße Arzneiform ein besonders geeignetes Träger- und Abgabesystem darstellt, gehören sogenannte Wachstumsfaktoren wie Platelet derived growth factor (PDGF), Epidermal growth factor (EDF), Platelet derived endothelial cell growth factor (PDECGF), acidic Fibroblast growth factor (aFGF), basic Fibroblast growth factor (bFGF), Transforming growth factor α (TGF α), Transforming growth factor β (TGF β), Keratinocyte growth factor (KGF), Insulin-like growth factors 1 und 2 (IGF1 IGF2) sowie Tumor necrosis factor (TNF).

Ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäßen Arzneiform ist, daß aus ihr Wirkstoff kontrolliert freigesetzt werden kann. Da die Arzneiform nach Applikation in jedem Fall mit Wund- bzw. Gewebsflüssigkeit in Kontakt tritt, hat die Interaktion mit Flüssigkeit entscheidenden Einfluß auf die Wirkstofffreisetzung, was wiederum zur Steuerung der Freisetzung genützt werden kann. So kann die Rezeptur der erfindungsgemäßen Arzneiform zur Erzielung einer relativ schnellen Wirkstofffreisetzung so ausgelegt werden, daß die Arzneiform in Wundflüssigkeit löslich bzw. zerfallbar ist. Die Freisetzungskinetik für Wirkstoff hängt in diesem Fall von der Auflösungs- bzw. Zerfallsgeschwindigkeit der Arzneiform

- 7 -

ab. Nach Ablauf der Applikationszeit muß die aufgelöste bzw. zerfallene Arzneiform, ähnlich wie Salben oder Cremes, aus der Wunde ausgewaschen werden, es sei denn, daß die Rezeptur so ausgelegt wird, daß die Arzneiform in Wundflüssigkeit bis in den molekularen Bereich der einzelnen Komponenten vollständig abbaubar und resorbierbar ist.

Eine Verzögerung und Verlängerung der Wirkstofffreisetzung kann erreicht werden, wenn die Zusammensetzung so gewählt wird, daß die Arzneiform unter Wundflüssigkeitsaufnahme lediglich quillt. Die Wundflüssigkeit löst insbesondere den Wirkstoff aus der Arzneiform heraus, was bei dieser zu einer langsamen Erosion führt. In diesem Fall hängt die Wirkstofffreisetzung vom Quellvermögen und der Erosionsgeschwindigkeit der Arzneiform ab.

Eine noch weitergehende Verzögerung und Verlängerung der Wirkstofffreisetzung wird erzielt, wenn die Zusammensetzung der Arzneiform so gewählt wird, daß diese inert gegenüber Wundflüssigkeit ist und nicht mit ihr interagiert. Die Freisetzungskinetik für Wirkstoff hängt dann nur von der Diffusionsgeschwindigkeit von Wirkstoff innerhalb der Arzneiform sowie an der Grenzfläche zwischen Arzneiform und Wundgrund bzw. Wundflüssigkeit ab.

In den genannten Fällen, in denen die Arzneiform nicht löslich oder zerfallbar ist, hat der Anwender den Vorteil, daß er diese jederzeit ohne Auswaschen oder ähnliche Manipulationen vollständig aus der Wunde entfernen kann.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist die erfindungsgemäße Arzneiform mehrschichtig aufgebaut. So kann beispielsweise eine in Wundflüssigkeit lösliche oder zerfallbare Schicht, die der schnellen Freisetzung von Wirkstoff zur möglichst raschen Erreichung der mindest notwendigen Wirkstoffkonzentration dient, in Laminatform zusammengebracht sein mit einer quellbaren oder einer inerten Schicht, die einer langsamen und gleichmäßigen Freisetzung

von Wirkstoff zur Aufrechterhaltung der notwendigen Wirkstoffkonzentration über einen längeren Zeitraum dient. Derartige mehrschichtige Arzneiformen können auch verwendet werden, wenn beispielsweise die Freisetzung unterschiedlicher Wirkstoffe zu unterschiedlichen Zeitpunkten oder mit unterschiedlichen Freisetzungsraten erfolgen soll.

In einer bevorzugten Ausführungsform einer mehrschichtigen Arzneiform umfaßt diese ein Sperr- und/oder Steuerelement, das keinen Wirkstoff enthält, wie beispielsweise eine flexible Folie aus Polyurethan, Polyester oder Polypropylen. Mit Hilfe eines solchen Sperr- bzw. Steuerelements soll die Wirkstoffabgabe in eine bestimmte Richtung gelenkt werden. Wenn beispielsweise eine verformbare, wirkstoffabgebende Schicht an den Wundgrund appliziert wird, so kann durch eine darauf laminierte Sperrschicht verhindert werden, daß beispielsweise in einer stark exsudierenden Wunde Wirkstoff an die umgebende Wundflüssigkeit abgegeben wird, was möglicherweise zu einem unerwünscht starken Verdünnungseffekt führen könnte. Eine erfindungsgemäße Arzneiform mit Sperr- element erweist sich beispielsweise dann von Vorteil, wenn bei Infektionen die in Wundgrundnischen sitzenden Bakterienkolonien rasch und hochkonzentriert mit Antiseptika oder Antibiotika bekämpft werden sollen.

In einer weiteren bevorzugten Ausführung der erfindungsgemäßen Arzneiform für die Wundbehandlung ist diese porös, z. B. schaum- oder schwammartig. Die Größe der Poren und die Struktur der Arzneiform ist so ausgelegt, daß das Einwandern von Zellen wie z. B. Fibroblasten in diese möglich ist und in Zellen dabei eine strukturelle Orientierung gegeben wird, die insbesondere auf den vorzugsweise dem natürlichen Bindegewebe ähnlichen Ordnungsgrad der Schwammstruktur in der Arzneiform zurückzuführen ist. Das Einwachsen der Zellen kann z.B. notwendig sein für den Abbau der Zubereitung oder zur Abgabe bzw. Ablagerung von Substanzen, die z.B. für Gewebsneubildung benötigt werden oder für die Vaskula-

- 9 -

risation eines Gewebes, das an die Stelle der erfindungsgemäßen Arzneiform nach deren Abbau treten soll. Die Voraussetzungen für die Porosität der Arzneiform würden dabei im Zuge der Herstellung dadurch geschaffen, daß beispielsweise in die zu beschichtende Masse mit homogener Verteilung von Wirkstoff Luft eingeführt wird oder daß nach Beschichtung aus der Lösung oder Dispersion durch externe Trocknungsbedingungen das verdampfende Lösemittel oder Dispersionsmedium Löcher bzw. Poren in der beschichteten Bahn hinterläßt.

Die Auswahl von Materialien und Hilfsstoffen zur Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneiform wird zunächst bestimmt durch die Anforderung an deren Kohärenz, Flexibilität und Verformbarkeit sowie durch Anforderungen an die gewünschte Freisetzungskinetik für Wirkstoff. Weiterer beschränkender Faktor ist, daß das Spektrum verwendbarer Materialien und Hilfsstoffe auf solche, die bei Kontakt mit Wundgewebe eine ausgezeichnete Verträglichkeit aufweisen, reduziert ist. Die aus einer Kombination von Materialien und Hilfsstoffen hergestellte Arzneiform sollte nach Applikation in die Wunde Zellen wie beispielsweise Keratinocyten, Fibroblasten oder Endothelzellen in ihrer Funktion und Aktivität nicht behindern.

Mindestens notwendig zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Arzneiform sind Hilfsstoffe aus der Gruppe der Polymere und Hilfsstoffe aus der Gruppe der Weichmacher. Polymere sorgen für den inneren Zusammenhalt und die Kohärenz der Arzneiform, da sie nach Beschichtung und Trocknung bzw. Abkühlung durch beispielsweise kovalente Bindungen, Wasserstoffbrücken oder ionische Wechselbeziehungen Netzwerke bilden, die der Verfestigung dienen und somit die notwendige Kohärenz der Arzneiform schaffen. Durch Weichmacher wird die Konsistenz der Arzneiform so eingestellt, daß sie flexibel und verformbar und somit an den Wundgrund anpaßbar

- 10 -

ist. Geeignete Weichmacher mit physiologischer Eignung für die Wundbehandlung sind vorzugsweise niedermolekulare, mehrwertige Alkohole wie beispielsweise Glycerin, Sorbitol, niedermolekulares Polyethylenglykol oder niedermolekulares Polypropylenglykol.

Polymere mit Eignung für eine schnellfreisetzende Vorrichtung, die in Wundflüssigkeit löslich ist oder zumindest zerfällt, sind insbesondere wasserlösliche Polymere. Dazu gehören vorzugsweise Kollagen und Gelatine, pflanzliche Polysaccharide wie Alginat, Pektine, Carrageenane oder Xanthan, Cellulosederivate wie Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxiethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose oder Natriumcarboxymethylcellulose, Stärke und Stärkederivate, Galaktomannan und Galaktomannanderivate, Chitosan und Chitosanderivate, Glykoproteine, Proteoglykane, Glucosaminoglykane, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Mischpolymerisate, höhermolekulare Polyethylenglykole und höhermolekulare Polypropylenglykole.

Polymere mit Eignung für eine verzögert und über einen längeren Zeitraum freisetzende Arzneiform, die in Wundflüssigkeit quillt oder nicht mit Wundflüssigkeit interagiert, sind insbesondere wasserquellbare oder wasserunlösliche Polymere. Dazu gehören vorzugsweise Cellulosederivate wie Ethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Celluloseacetatsuccinat oder Ethylcellulosesuccinat, Polyoxiethylen-Polyoxipropylen-Copolymere, Polyvinylalkohol, Polyacrylate und Polymethacrylate, Polylactide, Polyclycolide sowie Polyaminosäuren.

Als weitere Hilfsstoffe kann die Arznei enthalten:

- Konservierungsmittel, wie bspw. p-Cl-m-Kresol, Phenylethylalkohol, Phenoxiethylalkohol, Chlorbutanol, 4-Hydroxibenzoesäuremethylester, 4-Hydroxibenzoesäurepropylester, Bezalkoniumchlorid, Cetylpyridiniumchlorid, Chlorhexidindiacetat oder -digluconat, Ethanol oder

- 11 -

Propylenglykol

- pH-Regulatoren wie bspw. Glycinpuffer, Citratpuffer, Boratpuffer, Phosphatpuffer oder Citronensäure-Phosphat-Puffer
- Antioxidantien wie bspw. Ascorbinsäure, Ascorbylpalmitat, Tocopherolacetat, Propylgallat, Butylhydroxianisol oder Butylhydroxitoluol,
- Hilfsstoffe zur Stabilisierung der biologischen Aktivität von Wirkstoffen wie Mannitol, Glucose, Lactose, Fructose, Saccharose, Cyclodextrin oder Dextran,
- Emulgierbare Hilfsstoffe wie Öle, Fette und Wachse,
- Emulsionsstabilatoren wie z.B. nichtionogene Emulgatoren, amphotere Emulgatoren, kationaktive Emulgatoren und anionaktive Emulgatoren,
- Füllstoffe wie z.B. mikrokristalline Cellulose, Aluminiumoxid, Zinkoxid, Titandioxid, Talkum, Siliciumdioxid, Magnesiumsilikat, Magnesium-Aluminiumsilikat, Kaolin, hydrophobe Stärke, Calciumstearat oder Calciumphosphat,
- Schäumungsmittel wie Saponine, Alginsäureester, Aminoxide oder Fettaminoxide

Beispiel 1:

34 g Aceton, 6 g Polyethylenglycol 400 und 16 g Ethylacetat werden in einem verschließbaren Rührgefäß vorgelegt. In dem Lösemittelgemisch werden unter gleichmäßigem Rühren nacheinander 33,6 g eines Polyvinylpyrrolidon-Polyvinylacetat-Copolymers, 2 g eines Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Copolymers und 3,3 g Hydroxipropylcellulose gelöst.

Beispiel 2:

In der Stammlösung nach Beispiel 1 werden unter gleichmäßigem Rühren 3,3 g Lidocain gelöst. Die Lösung wird mit einer Strichstärke von 300 µm auf ein silikonisiertes Papier ge-

- 12 -

strichen und konvektiv in einem Trockenkanal bei 50°C und einer Luftgeschwindigkeit von ca. 5 m/sec getrocknet. Nach dem Trocknen wird ein weicher, leicht getrübler, flexibler Film erhalten, der ein Flächengewicht von 130 g/m² und dementsprechend einen Wirkstoffgehalt von 0,8 mg Lidocain/cm² aufweist.

Aus dem Film werden runde Arzneiformen mit einer Fläche von 5 cm² und dementsprechend einem Wirkstoff von 4 mg Lidocain ausgestanzt. Die Arzneiformen werden jeweils in eine Paddle-Over-Disk-Apparatur gegeben und in 500 ml entmineralisiertem Wasser bei 32°C mit 50 U/min gerührt. Nach 30 Minuten, 1, 2, 4 und 24 Stunden werden jeweils 10 ml des Freisetzungsmediums entnommen. Die freigesetzte Wirkstoffmenge wird mittels HPLC bestimmt. Ergebnis:

| Entnahmezeitpunkt | freigesetzte Wirkstoffmenge (in mg; kumuliert) |
|-------------------|---|
| 30 Min | 3,1865 |
| 1 Stunde | 3,4828 |
| 2 Stunden | 3,7978 |
| 4 Stunden | 3,8807 |
| 24 Stunden | 4,1102 |

Nach 30 Min ist die Arzneiform in mehrere kleine Teile zerfallen; zu diesem Zeitpunkt sind bereits knapp 80% und nach 4 Stunden 97% des Wirkstoffs aus der Arzneiform freigesetzt. Die gewünschten Anforderungen an diese Art von Arzneiform, schnelle Wirkstofffreisetzung zur Erzielung einer raschen Schmerzlinderung und möglichst vollständige Nutzung des applizierten Wirkstoffs, werden erfüllt.

Beispiel 3:

In der Stammlösung nach Beispiel 1 werden unter gleichmäßigem Rühren 5,2 g Chlorhexidinhydrochlorid gelöst. Die Lösung wird unter gleichen Bedingungen wie in Beispiel 2 auf ein silikonisiertes Papier gestrichen und getrocknet. Der resultierende weiche, verformbare Film weist ein Flächengewicht von 130 g/m² und dementsprechend einen Wirkstoffgehalt von 1,2 mg Chlorhexidinhydrochlorid/cm² auf. Aus dem Film werden runde Arzneiformen mit einer Fläche von 5 cm² und dementsprechend einem Wirkstoffgehalt von 6 mg Chlorhexidinhydrochlorid ausgestanzt. Die Arzneiformen werden jeweils in eine Paddle-Over-Disk-Apparatur gegeben und in 500 ml entmineralisiertem Wasser bei 32°C mit 50 U/min gerührt. Nach 30 Minuten und einer Stunde werden jeweils 10 ml des Freisetzungsmediums entnommen. Die freigesetzte Wirkstoffmenge wird mittels HPLC bestimmt. Ergebnis:

| Entnahmezeitpunkt | freigesetzte Wirkstoffmenge (in mg; kumuliert) |
|-------------------|---|
| 30 Minuten | 6,1400 |
| 1 Stunde | 6,1963 |

Nach 30 Minuten ist die Arzneiform vollständig zerfallen, und es sind 100 % der applizierten Wirkstoffmenge freigesetzt. Bei Anwendung würde die antiseptische Wirkung des Chlorhexidinhydrochlorids sehr schnell und hochkonzentriert einsetzen, was bei Infektionen auch erforderlich ist. Die Ausnutzung des eingebrachten Wirkstoffs ist optimal.

Beispiel 4:

34 g Aceton, 16 g Ethylacetat und 6 g Polyethylenglykol 400 werden in einem verschließbaren Rührgerät vorgelegt. In dem

- 14 -

Lösemittelgemisch werden unter gleichmäßigem Rühren nacheinander 6 g Ethylcellulose, 11 g eines Polyvinylpyrrolidon-Polyvinylacetat-Copolymers, 5,5 g Hydroxipropylcellulose, 1 g Polyoxiethylen-Polyoxipropylen-Copolymers und 0,9 g Estradiol gelöst.

Die Lösung wird mit einer Strichstärke von 400 μm auf ein silikonisiertes Papier gestrichen und konvektiv in einem Trockenkanal bei 50°C und einer Luftgeschwindigkeit von ca. 5m/sec getrocknet. Nach dem Trocknen wird ein weicher, verformbarer Film erhalten, der ein Flächengewicht von 130 g/m² und dementsprechend einen Wirkstoffgehalt von 0,385 mg Estradiol/cm² aufweist. Dieser Film unterscheidet sich von den in den Beispielen 2 und 3 beschriebenen dadurch, daß es zur Erzielung einer wundheilungsfördernden Wirkung durch Applikation von Estradiol notwendig ist, daß von diesem Wirkstoff optimalerweise nach Freisetzung einer Initialdosis kontinuierlich und kontrolliert über einen längeren Zeitraum niedrig dosiert eine Erhaltungsdosis freigesetzt werden muß.

Zur Untersuchung der Freisetzungskinetik werden aus dem Film runde Arzneiformen mit einer Fläche von 5 cm² und einem Wirkstoffgehalt von 1,924 mg Estradiol ausgestanzt. Die Vorrichtungen werden jeweils in eine Paddle-Over-Disk-Apparatur gegeben und in 500 ml entmineralisiertem Wasser bei 32°C mit 50 U/min gerührt. Nach 30 Minuten sowie 2, 6 und 24 Stunden werden jeweils 10 ml des Freisetzungsmediums entnommen. Die freigesetzte Wirkstoffmenge wird mittel HPLC bestimmt.

Ergebnis:

| Entnahmezeitpunkt | freigesetzte Wirkstoffmenge (in mg, kumuliert) |
|-------------------|--|
| 30 Minuten | 0,9957 |
| 2 Stunden | 1,0943 |
| 6 Stunden | 1,1814 |
| 24 Stunden | 1,3079 |

Nach 30 Minuten ist die Arzneiform mäßig gequollen; es ist etwa die Hälfte der applizierten Wirkstoffmenge freigesetzt. Die Ergebnisse zeigen, daß danach die Wirkstofffreisetzung deutlich reduziert wird und als Erhaltungsdosis ca. 10 - 20 µg Estradiol pro Stunde abgegeben werden. Nach 24 Stunden sind 68 % der applizierten Wirkstoffmenge freigesetzt. Das Wirkstoffreservoir der Arzneiform, die auch nach mehreren Stunden zerfällt, ist so ausreichend bemessen, daß auch bei mehrtägiger Anwendung eine kontinuierliche, niedrig dosierte Estradiol-Freisetzung möglich ist.

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Arzneiform zur Abgabe von Wirkstoffen an Wunden, dadurch gekennzeichnet, daß diese kohärentes, flächenförmig und in ihrer flächenmäßigen Ausdehnung gleich oder kleiner als die zu versorgende Wundfläche ausgelegt ist und Wirkstoff in definierter Menge in homogen verteilter Form enthält.
2. Arzneiform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie mehrteilig und in mehreren kleinen Teilen in die Wunde einbringbar ist.
3. Arzneiform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie einteilig und vor Applikation zur Ermöglichung des Einbringens in die Wunde individuell auf die Fläche der jeweiligen Wunde zuschneidbar ist.
4. Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie mit Mitteln zur kontrollierbaren Freisetzung vom Wirkstoff ausgebildet ist.
5. Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Wundflüssigkeit löslich bzw. zerfallbar ist, wobei die Freisetzungskinetik für Wirkstoff von ihrer Auflösungs- bzw. Zerfallsgeschwindigkeit abhängt.
6. Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Wundflüssigkeit abbaubar und resorbierbar ist.

- 17 -

7. Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Wundflüssigkeit quellbar ist, wobei die Freisetzungskinetik für den Wirkstoff von der Erosionsgeschwindigkeit der Arzneiform abhängt.
8. Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie gegenüber Wundflüssigkeit inert ist und die Freisetzungskinetik für Wirkstoff nur von der Diffusionsgeschwindigkeit des Wirkstoffs abhängt.
9. Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen mehrschichtigen Aufbau aufweist.
10. Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie zur Lenkung der Wirkstoffabgabe in eine bestimmte Richtung mindestens ein Sperr- und/oder Steuerelement aufweist.
11. Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens einen Hilfsstoff aus der Gruppe der die Freisetzungsgeschwindigkeit beeinflussenden Polymere und Hilfsstoffe aus der Gruppe der Weichmacher enthält.
12. Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß sie wasserlösliche Polymere enthält.
13. Arzneiform nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß sie wasserquellbare und/oder wasserunlösliche Polymere enthält.

- 18 -

14. Verfahren zur Herstellung einer Arzneiform zur Abgabe von Wirkstoff an Wunden, dadurch gekennzeichnet, daß zunächst eine niedrigviskose, fließfähige Masse, eine Lösung, eine Dispersion oder eine Schmelze, die Wirkstoffe in homogen verteilter Form enthält, zubereitet und auf ein flächiges Substrat beschichtet wird, wonach eine Verfestigung der Masse durch Entzug des Lösungs- oder Dispersionsmediums mittels Trocknung oder bei Schmelze mittels Abkühlung vorgenommen wird, wobei ein folienförmiges Flächenmaterial mit einer durch die Beschichtung vorgegebenen Dicke resultiert, woraus zuletzt durch Stanzen oder Schneiden eine Anzahl von Arzneiformen von gleicher Gestalt und gleichem Gewicht abgeteilt werden.
15. Anwendung der Arzneiform entsprechend den vorhergehenden Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, daß sie vollständig ohne Wundrandüberlappung in die Wunde eingebracht wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 96/00295

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K9/70 A61L15/38 A61L15/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X | EP,A,0 460 588 (LTS LOHMANN) 11 December 1991 see column 6, line 14 - line 17 --- | 14 |
| A | DE,A,36 06 265 (RÖHM PHARMA) 3 September 1987 --- | |
| A | DE,A,31 39 089 (RÖHM PHARMA) 14 April 1983 ----- | |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

* "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

* "E" earlier document but published on or after the international filing date

* "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

* "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

* "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

* "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

* "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

* "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

* "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 June 1996

Date of mailing of the international search report

25.06.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Peltre, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PC., EP 96/00295

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|--|--|
| EP-A-460588 | 11-12-91 | DE-A- 4018247 AT-T- 127016 CA-A- 2044043 DE-D- 59106348 ES-T- 2078994 JP-A- 7100186 | 12-12-91 15-09-95 08-12-91 05-10-95 01-01-96 18-04-95 |
| DE-A-3606265 | 03-09-87 | EP-A- 0238839 JP-A- 62207464 US-A- 4904469 | 30-09-87 11-09-87 27-02-90 |
| DE-A-3139089 | 14-04-83 | NONE | |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT, P 96/00295

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K9/70 A61L15/38 A61L15/44

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K A61L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|-----------|--|--------------------|
| X | EP,A,0 460 588 (LTS LOHMANN) 11.Dezember 1991 siehe Spalte 6, Zeile 14 - Zeile 17 --- | 14 |
| A | DE,A,36 06 265 (RÖHM PHARMA) 3.September 1987 --- | |
| A | DE,A,31 39 089 (RÖHM PHARMA) 14.April 1983 ----- | |

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

a Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12.Juni 1996

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

25.06.96

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Peltre, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT, -P 96/00295

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|---|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| EP-A-460588 | 11-12-91 | DE-A- 4018247 | 12-12-91 |
| | | AT-T- 127016 | 15-09-95 |
| | | CA-A- 2044043 | 08-12-91 |
| | | DE-D- 59106348 | 05-10-95 |
| | | ES-T- 2078994 | 01-01-96 |
| | | JP-A- 7100186 | 18-04-95 |
| ----- | | | |
| DE-A-3606265 | 03-09-87 | EP-A- 0238839 | 30-09-87 |
| | | JP-A- 62207464 | 11-09-87 |
| | | US-A- 4904469 | 27-02-90 |
| ----- | | | |
| DE-A-3139089 | 14-04-83 | KEINE | |
| ----- | | | |

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.